



Volumen 11, números 1-2, 2002

Página principal

Terapia Trombolítica en la Isquemia Cerebral Aguda

Dr. Carlos Valencia

Presentación

Equipo directivo y comité científico

En el 80% de los pacientes con isquemia cerebral aguda existe una oclusión arterial. Alrededor del infarto cerebral existe una región de penumbra isquémica potencialmente recuperable si se produce la reperusión precoz, con la recanalización o lisis del trombo.

Información para los autores

A pesar de haber sido utilizada de forma esporádica en los últimos 40 años, la evidencia de la efectividad de la terapia trombolítica solo ha sido constatada recientemente después de la revisión sistemática de los resultados de 12 de los 14 ensayos clínicos controlados realizados en la era post-TC, que sugieren que, aunque la terapia trombolítica con activador del plasminógeno tisular humano recombinante, está asociada con unos 70 casos sintomáticos de hemorragia intracranial (cerca de 50 fatales) por cada 1000 pacientes tratados, su uso está relacionado con mayor supervivencia libre de dependencia entre los 3 y 6 meses posteriores al infarto cerebral.

INDICE

Revistas Anteriores

Aún más convincentes son los resultados del tratamiento dentro de las primeras 3 horas, donde se demuestra menor riesgo de sangrado intracranial y de muerte, y mayor beneficio neto (más de 130 pacientes vivos e independientes por cada 1000 tratados).

Envío de artículos

AGENTES TROMBOLÍTICOS.

Enlaces a revistas médicas

Los agentes trombolíticos aumentan la tasa de recanalización por medio de la activación del plasminógeno a plasmina, la cual a su vez produce la disolución del coágulo de fibrina y la formación de productos de degradación de la fibrina.

Congreso virtual de neurología

De los agentes trombolíticos conocidos, estreptocinasa, urocinasa, activador del plasminógeno tisular recombinante (alteplase, rtPA) y sus derivados: reteplase (rPA), lanoteplase (nPA), y tenecteplase (TNK-tPA), el más conocido y utilizado en la práctica clínica neurológica es el alteplase.

Debido a su especificidad relativa por la fibrina, el alteplase, a dosis de 100 mg, produce una modesta disminución de los niveles de fibrinógeno circulante hasta el 60%, aproximadamente a las 4 horas, la cual, generalmente, es revertida a más del 80% después de las 24 horas. Sólo en unos pocos pacientes se observa una marcada y prolongada disminución del nivel de fibrinógeno circulante.

Después de reconstituir el fármaco con 50ml de agua para inyectables, el pH de esta solución es de 7,3+-0,5. La solución reconstituida puede diluirse adicionalmente con solución salina fisiológica estéril (0.9%) hasta 1:5. Sin embargo no puede diluirse adicionalmente con agua para inyectables o soluciones de carbohidratos para infusión. Así mismo, no debe mezclarse con otros fármacos ni en el mismo vial de infusión ni a través de la misma línea venosa (ni con heparina).

El fármaco se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente a través del hígado. La vida media relevante $T_{1/2}$ alfa es de 4-5 minutos. Esto significa que al cabo de 20 minutos, menos de un 10% del valor inicial está presente en el plasma. Para la cantidad residual que permanece en un compartimento profundo, se determinó una vida media beta de aproximadamente 40 minutos. Dentro del coágulo puede permanecer cerca de 7 horas.

TROMBOLISIS INTRAVENOSA

Fundamento. El rt-PA intravenoso ha demostrado ser útil en estudios doble ciego. En principio, la terapia trombolítica deberá realizarse siempre en un hospital con recursos humanos y técnicos para un control y monitorización adecuados de pacientes sometidos a este tratamiento. Esto implica la posibilidad de vigilancia continuada por un neurólogo, la presencia de un neurocirujano localizado, y recursos para el diagnóstico y tratamiento de complicaciones hemorrágicas. En todo paciente sometido a trombolisis deberá obtenerse previamente el consentimiento informado del propio paciente o de sus familiares.

En las tablas 1, 2 y 3 aparecen las indicaciones, contraindicaciones y los pasos a seguir para el tratamiento trombolítico intravenoso. En la tabla 1 aparece información que consta en la tabla 2, sin embargo se la conserva para dar una visión global en una sola tabla ante un posible candidato a rt-PA. La tabla 4 recoge las indicaciones a considerar en el manejo de la tensión arterial durante la trombolisis.

TROMBOLISIS INTRA-ARTERIAL

Fundamento. El rt-PA intravenoso es útil en las 3 primeras horas, pero muchos pacientes llegan más tarde a urgencias.

Tanto el rt-PA como la pro-urokinasa (p-U) pueden utilizarse por vía intra-arterial en las primeras 6 horas del inicio del cuadro clínico, sin embargo, este último actualmente está en desuso por razones de seguridad. La administración intra-arterial debe estar basada en la confirmación arteriográfica de la oclusión arterial para utilizar el trombolítico localmente.

En las tablas 5 y 6 aparecen las indicaciones y pasos a seguir para el tratamiento trombolítico intra-arterial con rt-PA. Su indicación está circunscrita a los infartos cerebrales del territorio de la arteria cerebral media de menos de 6 horas de evolución, con evidencia arteriográfica.

Sus contraindicaciones son iguales a las del trombolítico intravenoso, más alergia al contraste, disección arterial, estenosis carotídea que impida el paso del microcateter, arteriopatía no arterioesclerótica.

La tabla 7 recoge las indicaciones a seguir ante una hemorragia intracraneal secundaria a la terapia trombolítica. La tabla 8 corresponde al seguimiento inmediato posterior a la terapia trombolítica. Finalmente, la tabla 9 presenta un modelo de consentimiento informado para el uso de trombolíticos.

REFERENCIAS

1. Adams HP, Brott TC, Furlan AJ, et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke. *Stroke*. 1996;27:1711-1718.
2. Wardlaw J, Warlow C, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;350:607-614.
3. Weber J, Remonda L, Mattle HP, et al. Selective Intra-Arterial Fibrinolysis of Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Stroke*. 1998;29: 2076-2079.
4. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282(21):2003-11.
5. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke. The standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000;283:1145-1150.
6. Katzan IL, Furlan AJ, Lloyd LE, et al. Use of tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke. *JAMA*. 2000;283:1151-1158.
7. Mohr JP. Thrombolytic therapy for ischemic stroke from clinical trials to clinical practice. *JAMA*. 2000;283:1140.
8. Davenport R, Dennis M. Neurological emergencies: Acute Stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(3):277-288.
9. Brott T, Bogousslavsky J. Drug therapy: Treatment of acute ischemic stroke. *NEJM*. 2000;343:710-722.
10. Valencia C, Martí-Fàbregas J, Belvis R, Martí-Vilalta JL. Trombolisis en el infarto isquémico agudo. *Revista Ecuatoriana Neurología*. en prensa
11. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2001;286:442-448.
12. Larrue V, von Kummer R, Muller A et al. Risk Factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. A secondary analysis of the european-australasian acute stroke study (ECASS II). *Stroke*. 2001;32:438
13. Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke. *Houston Experience 1996 to 2000*. *Arch Neurol*. 2001;58:2009-2013

Tabla 1. Características del paciente con infarto cerebral que puede ser elegible para terapia intravenosa con Activador del plasminógeno tisular

·	Edad entre 18 y 80 años
·	Diagnóstico clínico de infarto cerebral con existencia de un déficit neurológico objetivo y sin otra explicación
·	Puntuación escala NIHSS < 22 ó escala escandinávica de ictus entre 10 y 40 (tabla 8 y 9)
·	Inicio de los síntomas < 3 h antes del posible tratamiento trombolítico
·	No EVC o TCE en los 3 meses previos
·	No cirugía mayor en los 14 días previos
·	No historia de hemorragia intracraneal
·	No síntomas sugestivos de HSA
·	No hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los 21 días previos
·	No punción arterial en un sitio no compresible en los 7 días previos
·	No convulsiones al inicio del cuadro clínico
·	No síntomas neurológicos que se resuelvan rápidamente o síntomas menores

Tabla 2. Criterios de exclusión para trombolisis

DE ANAMNESIS <ul style="list-style-type: none"> · Edad < de 18 ó > de 80 años · Crisis epiléptica al inicio del cuadro · Traumatismo craneal, cirugía intracraneal ó infarto cerebral en los últimos 3 meses · Infarto de miocardio reciente en los últimos 3 meses. · Alergia a medios de contraste* · Punción arterial en zona no compresible* · Punción lumbar en las últimas 48 horas* 	<ul style="list-style-type: none"> · Tratamiento anticoagulante habitual ó haber recibido anticoagulantes en las últimas 48 horas · Hemorragia intracraneal previa · Cirugía mayor en los 15 días previos · Hemorragia digestiva o genito-urinaria en los últimos 21 días · Embarazo, 1er trimestre post-puerperal · Malformación arteriovenosa y/o aneurisma intracraneal
DE EXAMEN FISICO <ul style="list-style-type: none"> · Déficit neurológico mínimo o monosintomático (disartria, ataxia, mínima paresia o trastorno sensitivo (NIHSS £5) · Paciente en estado de coma 	<ul style="list-style-type: none"> · Mejoría progresiva del déficit en las 3 primeras horas · Tensión arterial > de 180/105 · Crisis convulsiva al inicio
DE ANALITICA <ul style="list-style-type: none"> · Número de plaquetas < 100.000 · Glucemia < 50 mg/dl ó > 400 mg/dl (>22.2 o <2.7 mmol/l) 	<ul style="list-style-type: none"> · Tiempo de protrombina superior a 15 segundos o <i>International normalized ratio</i> (INR) > 1.7 · Tiempo de cefalina elevado
DE NEUROIMAGEN <ul style="list-style-type: none"> · Hemorragia cerebral · Infarto cerebral con componente hemorrágico · Imagen de infarto, edema o de borramiento de los surcos corticales, > del 33% del territorio de la arteria cerebral media 	Impedimento o riesgo al paso del microcatéter *: <ul style="list-style-type: none"> Estenosis carotídea Disección arterial Arteriopatía no arterioesclerótica

- Contraindicaciones para trombolisis intra-arterial

Tabla 3. Tratamiento del infarto cerebral con Activador del plasminógeno tisular intravenoso (rt-PA iv)

<ul style="list-style-type: none"> · Determinar si el paciente es elegible para rt-PA iv (tabla 1) · Infundir rt-PA a 0.9 mg/kg (máximo 90 mg), 10% del total en bolo durante 1 minuto, y después de 5 minutos administrar el 90% restante durante 60 minutos · No administrar anticoagulantes o antiagregantes en las primeras 24 horas de la infusión · Realizar valoración neurológica cada 15 minutos durante la infusión, cada 30 minutos en las siguientes 6 horas, cada 60 minutos en las siguientes 16 horas · Si durante la infusión se objetiva cefalea, hipertensión arterial aguda, náuseas o vómito, se deberá discontinuar la infusión y realizar una TC urgente

Control de la tensión arterial (ver tabla 4)

Tabla 4. Control protocolizado de la tensión arterial durante el tratamiento del infarto cerebral con Activador del plasminógeno tisular intravenoso

<p>Medir la tensión arterial durante 24 horas después de infundir rt-PA cada 15 minutos en las siguientes 2 horas, luego cada 30 minutos en las siguientes 6 horas, luego cada 60 minutos hasta las 24 horas después de la infusión.</p> <p>Si el paciente tiene tensiones arteriales sistólicas mayores de 180 ó diastólicas mayores de 105, se recomienda: 10 mg de labetalol en 1-2 minutos. La dosis puede repetirse o duplicarse cada 10 a 20 minutos hasta un total de 150 mg.</p> <p>Medir la tensión arterial cada 15 minutos durante el tratamiento y observar si aparece hipotensión arterial</p> <p>Si la tensión arterial diastólica es > de 140 mmHg durante 2 o más mediciones hechas con un intervalo de 5-10 minutos:</p> <p>Infundir nitroprusiato de sodio a 0,5 a 10 mcg/kg/min. Realizar monitorización continua.</p> <p>Si la tensión arterial sistólica es > de 220 mmHg durante 2 o más mediciones hechas con un intervalo de 5-10 minutos:</p> <p>Labetalol 10 mg iv en 1-2 minutos. La dosis puede repetirse o duplicarse cada 10 a 20 minutos hasta un total de 150 mg. Alternativamente, después del primer bolo, puede iniciarse infusión de 20 mg/h, hasta que se controle la tensión arterial (<i>ampollas de 20 ml con 100 mg; diluir en 80 ml de solución salina o dextrosa al 5% = 1mg/ml e infundir a 20 ml/h</i>).</p> <p>Si no hay respuesta satisfactoria infundir nitroprusiato de sodio a 0,5 a 10 mcg/kg/min. Realizar monitorización continua.</p> <p>En cualquiera de estos casos, vigilar la tensión arterial cada 15 minutos.</p>

Tabla 5. Características del paciente con infarto cerebral que puede ser elegible para terapia intra-arterial con rt-PA

<p>Edad entre 18 y 80 años</p> <p>Diagnóstico clínico de infarto cerebral con existencia de un déficit neurológico objetivo y sin otra explicación</p> <p>Puntuación escala NIHSS < 22 ó escala escandinávica de ictus entre 10 y 40. En caso de oclusión de la arteria basilar, debido a su pobre pronóstico, se puede administrar rt-PA con puntuación de NIHSS > de 22.</p> <p>Inicio de los síntomas < 6 h antes del posible tratamiento trombolítico. En caso de oclusión de la arteria basilar, debido a su pobre pronóstico, se puede administrar rt-PA incluso pasadas las 6 horas (controvertido).</p> <p>No alergia a contrastes intravenosos</p> <p>Evidencia arteriográfica de la oclusión arterial</p> <p>No EVC o TCE en los 3 meses previos</p> <p>No cirugía mayor en los 14 días previos</p> <p>No historia de hemorragia intracraneal</p> <p>No síntomas sugestivos de HSA</p> <p>No hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los 21 días previos</p> <p>No punción arterial en un sitio no compresible en los 7 días previos</p> <p>No convulsiones al inicio del cuadro clínico</p> <p>No síntomas que se resuelvan rápidamente o síntomas menores</p> <p>Tensión arterial sistólica < 185 mm Hg</p> <p>Tensión arterial diastólica < 110 mm Hg</p> <p>Tiempo de protrombina < 15 segundos o INR < 1.7, sin anticoagulantes</p> <p>Tiempo parcial de tromboplastina normal</p> <p>Recuento plaquetar > 100.000/mm³</p> <p>Glucemia > 50 mg/dl (2.7 mmol/litro)</p>
--

Tabla 6. Tratamiento del infarto cerebral con rt-PA intra-arterial

1. Determinar si el paciente es elegible para **rt-PA ia** (tabla 5)
2. Mediante uso de contraste angiográfico por cateterización arterial femoral se documenta la oclusión arterial intracraneal sintomática.
3. Infundir rt-PA con un microcatéter número 18 (< 3.0 F) 2 mg de rt-PA más allá del trombo, 2 mg dentro del trombo, y 13 mg en infusión continua durante 1 hora. Se puede repetir la infusión de 13 mg en una hora adicional si no se completa la lisis del trombo en la primera hora, con un máximo de 30 mg de rt-PA ia en 2 horas.
4. Seguir inmediatamente con **heparina sódica iv**: 2000 unidades en bolo*, y luego 2000 unidades durante 4 horas a partir de la arteriografía (500 u/h a 50 ml/h**)
5. Realizar valoración neurológica cada 15 minutos durante la infusión, cada 30 minutos en las siguientes 6 horas, cada 60 minutos en las siguientes 16 horas
6. Si durante la infusión se objetiva cefalea, hipertensión arterial aguda, náuseas o vómito, se deberá discontinuar la infusión y realizar una TC urgente
7. Control de la tensión arterial (ver tabla 4)

* 2 cc de heparina al 1%

** 2cc de heparina al 1% en 200 cc de suero fisiológico al 0.9%

Tabla 7. Tratamiento de la hemorragia intracraneal secundaria a terapia trombolítica.

- Sospechar la presencia de hemorragia intracraneal (HIC) si tras la administración del fibrinolítico existe deterioro neurológico, aparición de cefalea, náuseas, vómito o hipertensión arterial aguda.
- Si se sospecha HIC:
 1. Detener la infusión del fibrinolítico, a menos que haya otra causa evidente de deterioro neurológico.
 2. Realizar inmediatamente TC craneal.
 3. Solicitar analítica con tiempos de coagulación (TP, TTPa), recuento plaquetar, fibrinógeno y pruebas cruzadas sanguíneas.
 4. Preparar la administración de 6-8 unidades de crioprecipitado rico en factor VIII (ó plasma fresco).
 5. Preparar la administración de 6-8 unidades de plaquetas.
- Si se confirma la HIC:
 1. Obtener los resultados del fibrinógeno
 2. Considerar la administración de crioprecipitado y/o plaquetas.
 3. Consultar a un hematólogo y/o a un neurocirujano.
 4. Considerar cualquier otra medida terapéutica médico o quirúrgica necesaria: antifibrinolíticos (ácido aminocaproico 8-12g iv, o, ácido tranexámico 1-15g iv en microgotero en <10 minutos).
 5. Considerar la realización de nueva TC para valorar si hay progresión de la hemorragia intracraneal.

Tabla 8. Seguimiento inmediato y mediano posterior a la terapia trombolítica.

1. Estancia en UCI durante las primeras 24 horas:
 - No administrar anticoagulantes o antiagregantes, ni realizar punciones arteriales ni lumbares (u otras medidas invasivas)
 - Informar al Neurocirujano durante las dos horas siguientes a la infusión
 - TC de control a las 24 horas para descartar componente hemorrágico. Se realizará urgentemente si hubiera cualquier cambio neurológico
 - Mantener la tensión arterial < 180/105
 - Evaluar orina, heces, contenido gástrico u otras secreciones buscando material hemático
 - Solicitar hematócrito si hay evidencia de sangrado
 - Suero fisiológico de mantenimiento a 50 ml/hora
 - Monitorización ECG
2. Estancia en sala de Neurología:
 - Dieta absoluta
 - Reposo absoluto

Tabla 9. Modelo de consentimiento informado para el uso de trombolíticos

Servicio de Neurología. Hospital ...

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO FIBRINOLITICO

A. INFORMACION.

Los síntomas que presenta usted (o su familiar) constituyen una enfermedad vascular cerebral isquémica que se debe a la oclusión de una arteria del cerebro y que lleva a la disminución del riesgo sanguíneo del área comprometida.

Actualmente, el tratamiento de elección en algunos pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica, que lleguen al hospital dentro de las primeras 3-6 horas del inicio de los síntomas, es el tratamiento trombolítico, que consiste en la administración intravenosa o intra-arterial de un fármaco que intenta recanalizar (“destapar”) la arteria ocluida.

La Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales del Servicio de Neurología del Hospital ..., considerando la eficacia del tratamiento trombolítico en el manejo de la enfermedad vascular cerebral isquémica, propone este tratamiento a todos los pacientes que lo requieran.

Dado que las complicaciones de este tratamiento son la hemorragia cerebral grave en menos del 10% de los pacientes tratados, se solicita su consentimiento en la administración del mismo. Le aclaramos que no se va a utilizar ningún tratamiento experimental, ya que los trombolíticos son fármacos de uso común en las unidades de cuidados coronarios y en las salas de urgencias de los hospitales.

La aceptación de este tratamiento es voluntaria, y los pacientes o sus representantes pueden rechazarlo.

A los pacientes que acepten el tratamiento se les realizará los siguientes exámenes y procedimientos:

- Un reconocimiento físico especializado que lo hará un Neurólogo.
- Un análisis de sangre al ingreso del estudio en el que se determinará: Hemograma, pruebas de función renal, perfil lipídico (colesterol, triglicérido), prueba de coagulación, recuento de plaquetas.
- Administración del trombolítico, mediante un aparato que infunde de forma continua y regular la medicación.
- Una valoración especializada de la tensión arterial, que consiste en la medición programada de la tensión arterial cada 15 a 20 minutos durante la administración del fármaco y luego cada media hora a 2 horas durante las primeras 24 horas.

Los pacientes que no acepten el tratamiento recibirán el tratamiento esmerado y habitual de todos los pacientes con enfermedad vascular cerebral.

B. DECLARACIONES Y FIRMAS.

Paciente: El Dr. Carlos Valencia Calderón, Neurólogo de la Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales me ha explicado de forma satisfactoria la naturaleza y propósito de este tratamiento. A mi entender, el médico considera que es el mejor tratamiento en estos casos.

Doy mi consentimiento para recibir este tratamiento:

Firma (nombre completo) ----- . Cédula: -----

Familiar o representante legal: Sé que el paciente ----- ha presentado una enfermedad vascular cerebral, y que por ahora es incapaz de tomar por sí mismo la decisión de aceptar o rechazar el tratamiento que

se le propone.

El Dr. Valencia Calderón me ha explicado los beneficios y riesgos de dicho tratamiento.

Comprendo perfectamente todo lo explicado y por ello, yo ----- con Cédula -----
 -----, en calidad de ----- doy mi consentimiento para se realice lo indicado.

Firma (nombre completo) -----

Médico: Dr. Carlos Valencia Calderón. He informado al arriba firmante del propósito y naturaleza de este tratamiento, que es el más indicado en aquellos pacientes que padecen de esta enfermedad.

Firma (nombre completo) -----

C. LUGAR Y FECHA:

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com

SITIO AFILIADO

MEDICOS ECUADOR

www.medicosecuador.com

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? Búsquela en medicosecuador.com